Lane Medical Library

Aus dem Rudolf Virchow-Krankenhaus, Berlin.
(Dermatol. Abt.: Dir. Arzt Prof. Dr. Wechselmann).

Ueber den Liquor cerebrospinalis im Hinblick auf die Salvarsantherapie der Metalues.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

an der

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

vorgelegt von

Edgar Brann,
approbierter Arzt aus Dt.-Krone (Westpr.).

Tag der Promotion: 11. August 1914.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstrasse 9.

1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bonhoeffer.

Meiner Mutter und dem Andenken meines Vaters in Liebe und Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/ueberdenliqource0000edga

Motto: „Denn das ist meine feste Ueberzeugung, deren Aussprechen heute nicht mehr utopisch klingt, dass der Tag nicht mehr sehr fern ist, da Tabes und Paralyse uns nur noch in dem Sinne, historisch, interessieren werden, wie etwa heute der „schwarze Tod" des Mittelalters."
Hoche (Med. Klinik a. 1913 p. 1065).

Einleitende Worte.

Paralyse und Tabes sind gewiss zwei der schlimmsten Feinde der menschlichen Gesundheit. Wird ihnen von autoriativer Seite ein Ende prophezeit, so kann die Tragweite eines solchen Wortes gewiss Freude erregen, muss vor allem aber zur intensivsten Arbeit anspornen, die aussichtsreichsten Wege zu finden und auf ihnen consequent das Ziel zu verfolgen. Eine ganze Reihe bedeutender Vorgänge in der Medizin der letzten drei Jahrzehnte bilden die Basis, auf der die obige Hoffnung reifen konnte. Mit der aussichtsreichste Weg scheint die direkte Entgiftung des Centralnervensystems durch intralumbale Injektion von Neosalvarsan zu sein. Er ist zuerst von Prof. Wechselmann-Berlin betreten worden, und nach seinem Vorgange haben zahlreiche andere Autoren sich diesen therapeutischen Versuchen gewidmet. Ueber den Wert dieser Methode zu urteilen, liegt uns hier nicht ob. Wir wollen uns der Frage widmen, inwieweit die Natur des Liquor cerebrospinalis ein derartiges Vorgehen begünstigt, und ob die Physiologie dieser Flüssigkeit geeignet erscheint, theoretisch die Wechselmann'schen Versuche zu rechtfertigen. Nur das eine sei hier bemerkt, dass nicht die Therapie der ausge-

bildeten Paralyse oder Tabes das Ziel unseres Wollens sein kann, sondern vor allem ihre Prophylaxe oder wenigstens ihre Coupierung. Zwar erscheint eine günstige Beeinflussung der ausgebildeten Erkrankung auf dem Wege unserer Wahl durchaus nicht so unmöglich. Doch eine restitutio ad intregrum wird wohl kaum je erreicht werden. Einmal zugrunde gegangenes Nervengewebe centralen Typs regeneriert nicht mehr, auch wird der jahrelang eingesessene Giftstoff, der von vielen kleinen Herden aus sein Werk fortführt, schwer durch eine Therapie ohne gleichzeitige Schädigung der empfindlichen Nervensubstanz vollkommen unschädlich zu machen sein, wenn auch eine besonders neurotrope Wirkung des Salvarsans zu Unrecht angenommen wird. Da wir doch heute die Lues mit Sicherheit als die Ursache der Paralyse und Tabes erkannt haben, da wir fernerhin wissen, dass schon gleich bei der Generalisierung des Virus sich das Gift fast ausnahmslos auch dem Centralnervensystem zuwendet, und hier Veränderungen macht, die in unterbrochener Reihe zur Tabes und Paralyse führen können, so erscheint es mir als eine in ihrer Dringlichkeit gewaltige, zuerst von Wechselmann erfüllte Forderung medicinischen Denkens, in diesem Augenblicke mit der rettenden Therapie zu beginnen. Wir haben die Pflicht, aus dem Secundärstadium den Kranken mit gesundem Gehirn und Rückenmark herauszugeleiten. Bei der erwiesenen Unschädlichkeit der Lumbalpunktion ist es unsere Pflicht, nicht im Finsteren tappend eine Behandlung zu enden, sondern uns zu vergewissern, ob drohende Veränderungen im Centralnervensystem vorhanden sind, und, wenn ja, durch direkte Einführung des Neosalvarsans in den Liquor cerebrospinalis eine Sterilisation des Centralnervensystems zu versuchen. Vielleicht wird dann in absehbarer Zeit die Paralyse und Tabes nur noch historisch gekannt sein, wie der

„schwarze Tod“, den auch keine Therapie, sondern Prophylaxe beseitigte.

So selbstverständlich der Wunsch ist, genaue Kenntnisse von einem Organ zu haben, in das wir Medicamente einführen, so widersprechend und unsicher sind die bisherigen Angaben der Literatur. Von besonderem Interesse ist für uns natürlich die Frage, einmal: ob Strömungen im Liquor, die eine Verteilung eingeführter Stoffe begünstigen würden, vorhanden sind, und zweitens: ob und inwieweit ein Austausch zwischen Stoffen des Liquors und des Blutserums stattfindet. Für letzteres ist von den Franzosen der nicht sehr treffende Ausdruck: „Permeabilität der Meningen“ geprägt worden. Doch auch die Zusammensetzung und Bildung der Cerebrospinalflüssigkeit haben für uns mehr als nur theoretisches Interesse; denn eine genaue Orientierung hierüber würde uns über viele Zweifel, deren Lösung wir vor der Hand der Empirie anvertrauen müssen, hinwegsetzen. Physiologie ist eben auch hier die Basis sachgemässer Therapie.

Die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis, dessen Menge bei den einzelnen Individuen sehr verschieden sein und nach Key und Retzius zwischen fünfzig und hundertfünfzig ccm (!) schwanken soll, wird nicht von allen einheitlich angegeben. Er stellt eine klare, alkalische, nicht coagulierende Flüssigkeit dar, die Carbonate, Chloride und neben anderen organischen eine reducierende Substanz (die kein Glykosid ist) enthält. Nach Levandowski beträgt der Eiweissgehalt 0,2%, während im Blut 7,0 und in der Lymphe 4,5% Eiweiss sind. (1) Die Zahlen weisen darauf hin, dass, wenn überhaupt eine Communication mit den Blut- oder Lymphwegen besteht, diese sehr gering sein muss. Auch fehlen im Liquor Albumine (Halliburton, Hoppe, Seyler) Lipochrome und Alexine, die wir in dem Blut und in der Lymphe finden. Kali-

salze sind (nach K. Schmidt) reichlicher vorhanden als im Blutserum. Geoghegan (2) berechnet nun die Kalisalze in der Gehirnasche auf 20 bis 30%, eine Tatsache, die Levandowski's und Anderer Ansicht, der Liquor sei ein specifisches Gehirnprodukt, stark unterstützt. Dass Formelemente normaler Weise in dem Liquor keinen Raum haben, ist bekannt, soll aber wegen der grossen Wichtigkeit der Tatsache hier hervorgehoben sein. Toxische Eigenschaften gewinnt die Flüssigkeit bei Infektionskrankheiten u. s. w. ebensowenig, als sie etwa das Agglutinationsvermögen des Blutes beim Typhus teilt. Selbst 8—10 Tage vor dem Tode Infektionskranker konnte in ihr keine Toxicität nachgewiesen werden. Die Zusammensetzung und die Eigenschaften des Liquors ändern sich also bei Allgemeinerkrankungen des Körpers wenig oder gar nicht. Eine Ausnahme scheint die Urämie zu machen, bei der nach Anglada und Mestrezat (4) der Gehalt der Urate von 0,06 auf 1—5 Gramm pro Liter steigt, und das Coma diabeticum, bei dem von Grünberger, Aynand und anderen Azeton im Liquor gefunden worden ist. Die Lipoid-Löslichkeit des Azeton soll hierbei eine Rolle spielen. Bei chronischen Erkrankungen der Meningen selbst soll nach denselben Autoren die Menge des Zuckers und der Chlorate etwas vermindert werden. Wesentlich für uns ist hier nur, zu constatieren, dass der Liquor cerebrospinalis chemisch und biologisch gegenüber den anderen Körperflüssigkeiten eine Sonderstellung einnimmt, insbesondere nicht als gewöhnliche Lymphflüssigkeit aufgefasst werden darf. Bis 1850 hat man an seiner lymphatischen Natur nicht gezweifelt, bis K. Schmidt als erster das Gegenteil behauptete, indem er sich auf die bedeutenden chemischen und biologischen Differenzen, insbesondere aber auf das Fehlen von Formelementen im Liquor, stützte. Key und Retzius wollen

allerdings Communicationen mit echten Lymphbahnen nachgewiesen haben. Wie aber könnte dann der Mangel leuko- und lymphocytärer Elemente im gesunden Duralsack seine Erklärung finden? Viel plausibler erscheint die Ansicht Levandowski's (1), dass es sich um ein abgeschlossenes System handelt. Seine Zusammensetzung möchte ich im Folgenden kurz schildern: Die Blutgefässe der Meningen sind von perivasculären (sogen.) Lymphräumen umgeben. Diese communicieren einerseits mit den pericellulären (perigangliocellulären) Räumen des Gehirns, andererseits mit dem Duralsack. Die Gehirnzellen sondern nun — wie ja alle tätigen Körperzellen — bei ihrer und durch ihre Arbeit ein specifisches Produkt ab und zwar naturgemäss zunächst in die pericellulären Räume. Aus diesen nehmen es die perivasculären Lymphbahnen auf, um es als Liquor cerebrospinalis in den Duralsack zu führen.

Nun ist es lediglich eine Frage des Geschmackes, ob man den Liquor als Lymphe bezeichnen will, sich auf die Analogie in der Art seiner Entstehung aus arbeitenden Zellen berufend, oder ob man ihm, auf die sonstigen grossen Unterschiede verweisend, diesen Ausdruck streitig machen will. Auf jeden Fall handelt es sich um ein specifisches Produkt des Gehirns, das der Tätigkeit dieses Organs seinen Ursprung verdankt. Zum geringen Teil soll es sich allerdings auch um ein Transsudat der Gehirncapillaren handeln, das durch eine elective Tätigkeit letzterer modifiziert ist. Diese durch nichts bewiesene und durch nichts notwendig erscheinende Theorie lässt man meiner Meinung nach besser fallen, denn die Absonderung der Gehirnzellen ist doch im letzten Grunde nichts anderes als die Abgabe der aus den Capillaren stammenden Nahrungssäfte, denen die notwendigen Stoffe entnommen und die durch die Tätigkeit gebildeten Schlacken zugefügt

sind. Nimmt man also an, dass die Transsudate der Capillaren teilweise direkt in den Liquor gehen, so zeiht man sie, gleichsam ohne Not, der Umgehung ihrer funktionellen Bestimmung, mit anderen Worten, man nimmt an, dass gegen alle Zweckmässigkeitsprincipien mehr Nahrungsstoff von den Capillaren abgesondert wird als nötig ist. Nimmt man überhaupt eine direkte Bildung des Liquors aus dem Blutserum an, so weist man wohl diese Rolle geschickter den plexus chorioidei zu, über die weiter unten gesprochen werden soll. Vorderhand wollen wir die Cerebrospinal-Flüssigkeit lediglich als ein specifisches Produkt des Gehirns ansehen und hierzu noch einen so beweiskräftigen wie interessanten Versuch Spinas erwähnen (5). Er erzeugt beim Hunde nach Freilegung eines Gehirnteiles starke Hyperämie des cerebrums, einesteils durch Epireninjektionen, andernteils durch Vernichtung eines in der Medulla oblongata gelegenen vasoconstrictorischen Centrums für Gehirngefässe. Das hyperämische Gehirn wölbt sich dann — der Autor nennt das Lähmungprolaps — stark vor und auf seiner Oberfläche treten viele kleine isolierte Tröpfchen auf, die unter den Augen des Beobachters wachsen. Aus subduralen Räumen kann die Flüssigkeit nicht verdrängt sein, da sonst keine isolierten Tröpfchen zustande kämen; ebenso wenig entspringen sie aus den Lymphräumen des Gehirns, sondern es handelt sich also „erwiesenermaßen“ (Spina) um ein Produkt des Gehirns. Unter dieser unphysiologisch starken Hyperämie mag allerdings auch die Transsudation aus den Gefässen eine Rolle spielen. Das kann aber nichts an unserer vorher entwickelten Auffassung über die Einheitlichkeit der Entstehung des Liquors ändern. Eine gleiche Rolle wie die Gehirnzellen müssen natürlich die Zellen des Rückenmarks spielen. Auch sie leisten Arbeit, auch sie führen Stoffwechselprodukte im Liquor ab.

Wir haben oben gezeigt, dass die Communikation zwischen dem Entstehungsort des Liquors, den pericellulären Räumen des Gehirns und Rückenmarks, und seinem Aufenthaltsort, den Subarachnoidalräumen, durch perivasculäre Scheiden bewerkstelligt wird. Ueber die viel umstrittene Anatomie dieser Räume muss noch einiges gesagt werden. Die Umscheidung der kleinen Gefässe des Centralnervensystems und der Meningen ist eine doppelte (Obersteiner). Man unterscheidet einen intraadventitiellen und extra-adventitiellen Raum. Ersterer, zwischen Muskularis und Adventitia gelegen, heisst auch Virchow-Robinscher, letzterer die Adventitia umspinnend, Hiss'scher Raum. Nach Ath. Sicard (6) werden durch die innere Scheide regelrechte Lymphwege gebildet, die die Gefässe durch die Arachnoidea hindurch bis zur Dura begleiten, ohne jedoch mit den Arachnoidalräumen selbst irgendwie in Verbindung zu treten. Die Leucocyten dieser Lymphbahnen ergiessen sich entweder in das Gefäss oder in die Diploeräume, von wo aus allmählich eine Vereinigung mit extracraniellen Lymphbahnen ohne besondere Kanäle stattfindet. Die äussere Scheide (Hiss'scher Raum) ist mit Liquor cerebrospinalis gefüllt und stellt die oben erläuterte Verbindung zwischen pericellulären Räumen und dem Duralsack dar. Zwischen den extra- und intraadventitiellen Scheiden ist nach einigen Autoren keine, nach anderen eine Communication durch so enge Bahnen vorhanden, dass Formelemente aus den Lymph- in die Liquorräume nicht übertreten können.

Wesentlich anders ist die Auffassung, die Binswanger und H. Berger (7) ein Jahr früher (1898) äusserten. Nach ihnen stehen die extraadventitiellen Scheiden zwar auch mit den pericellulären Räumen in Verbindung, führen aber auf der anderen Seite nur bis zu den epicerebralen Lacunen, um sich dann mit den Pialymphgefässen zu vereinigen, stellen also ein

gewöhnliches Lymphsystem dar. Ventrikel und Subarachnoidalräume, die ja durch die foramina Magendie einen einheitlichen Raum bilden, dagegen communicieren mit intraadventitiellen Spalten, die nur Bedeutung als hydrostatisches, Druck regulierendes System haben sollen, also kein Lymphsystem im engeren Sinne darstellen. So würden dann, indem die pericellulären Räume direkt mit dem allgemeinen Lymphsystem in Verbindung stehen, die specifischen Produkte der Gehirnzellen in diese übergehen, und die Entstehung des Liquors bliebe wieder eine offene Frage. Nun ist man auf die Annahme einer secretorischen Tätigkeit der Plexus chorioidei angewiesen. Diese wäre aber, wird von einigen behauptet, unwahrscheinlich, da aus dem Blute stammende Substanzen, z. B. Farbstoffe des Ikterus (Schmorr) im Liquor des Duralsackes nachgewiesen worden sind, ohne in den Ventrikeln auch nur in Spuren vorhanden zu sein. Auf Grund dieser Tatsache verneint z. B. Levandowski (8) die Beteiligung der Plexus an der Bildung des Liquors. Eine Reihe Autoren (Fèvre, Luschka, Kingsbury, Findlay, Galeotti, Studnicka, Obersteiner, Cavazzani, Cappelleti u. a. m.) stehen jedoch auf dem entgegengesetzten Standpunkte und meinen dafür gewichtige Gründe zu haben. Die Histologie der Plexus chorioidei zeigt grosse Aehnlichkeit mit der des Zottengewebes im Dünndarm, besonders durch die Epithel-Bekleidung und die reichliche Gefässversorgung. Die Epithelzellen der Plexus sind cylindrisch-kubisch und nehmen (nach Petit und Girard) unter Muscarin oder Pilocarpin (letzteres von Sicard bestritten) den Charakter von Drüsenelementen in Hypersecretion an. Sie werden höher und sondern sich in zwei Zonen, deren periphere von hyalinartigen Kugeln occupiert ist. Auch sei darauf hingewiesen, dass die Plexus chorioidei von einem direkten Aste der carotis interna versorgt werden und deswegen, unter einem relativ hohen

Drucke stehend, für eine absondernde Tätigkeit geeignet erscheinen. Trotz dieser Tatsache kommt neuerdings Jean Camus (3) zu dem Schlusse, dass eine wahre Secretion nicht wahrscheinlich sei, da die Zusammensetzung des Liquors gegenüber dem des Blutserums zu verschieden sei. Auch käme man nicht damit aus, etwa denen der Niere ähnliche Prozesse, wie die Bildung der Hippursäure aus Benzoesäure und Glykocoll anzunehmen. Ihm sei nicht eine Secretion das Wahrscheinlichste, sondern elective Filtration der Plexus, zumal da bei Entlastung des Druckes durch Oeffnen der Meningen eine beschleunigte Bildung des Liquors stattfände. Wie durch eine Filtration die chemische und biologische Sonderstellung des Liquors besser erklärt werden soll, als durch eine Secretion, ist mir unverständlich. Nach meiner Meinung ist die am Anfange meiner Ausführung besprochene besondere Zusammensetzung der Gehirnrückenmarksflüssigkeit am ungezwungensten durch unsere erste Annahme erklärt, dass es sich um ein specifisches Produkt des Gehirns handele, das aus den pericellulären durch die perivasculären (und zwar äusseren) Räume in den Duralsack geführt wird. Ich erinnere dabei nochmal an den hohen Kaligehalt des Liquors einerseits, der Gehirnasche anderseits und an den Spina'schen Versuch. Inwieweit die Plexus an der Bildung des Liquors mitbeteiligt sind, bleibe für uns eine offene Frage, die an unserer Grundauffassung nichts ändert. Nur der Vollständigkeit wegen erwähne ich hier zum Schlusse, dass auch an eine Secretion der Pacchionischen Granulationen, ferner kleiner angeblich in der pia mater liegenden Drüsen und endlich des Ependyms gedacht worden ist. Vollends unwahrscheinlich erscheint Brissauds Ansicht, der Liquor sei eine restierende amniotische Flüssigkeit.

Als physiologischer Hauptzweck des Liquor cerebrospinalis (von der Abfuhr der Stoffwechselprodukte des Gehirns abgesehen) wird von allen Autoren ziemlich einheitlich der mechanische Schutz der sehr empfindlichen Nervenmasse angegeben Bei heftigen Bewegungen des Körpers oder bei von aussen einwirkender Gewalt wird hydrostatisch eine Abschwächung der Erschütterung erzielt. Die schnelle Fortpflanzung des Stosses nach allen Seiten durch das Wasser verteilt die Wirkung der Kraft auf grosse Flächen und mindert sie somit für jeden einzelnen Bezirk. Die rhythmischen Druckschwankungen durch Kreislauf und Atmung werden in gleicher Weise abgeschwächt, durch compensatorische Oscillation des Liquors gegenüber den Venen und Arterien.

Sehr wahrscheinlich erscheint auch die Annahme Fleigs, dass durch osmotische und biologisch-chemische Verhältnisse die Erhaltung der Erregbarkeit der Zellen dem Liquor zu verdanken ist. Das Gehirn selbst (vielleicht mit Hilfe der Plexus) schafft sich ein Medium, in dem seinen Existenzbedingungen am besten Rechnung getragen ist. Wie und wodurch, das entzieht sich in extenso leider bisher unserer Kenntnis.

Für den Abfluss des Liquors sollen nach Key und Retzius die Pacchionischen Granulationen eine Rolle spielen. Sie stellen nach diesen Autoren ein Sicherheitsventil dar, das den Abfluss des unter zu grossem Drucke stehenden Liquors in die Gefässe vermittelt, in umgekehrter Richtung aber keinen Austausch von Flüssigkeit gestattet.

Nach Cathelin aber sind die perivasculären Lymphscheiden der Subarachnoidea die Wege des Liquor-Abflusses. Das hat viel für sich. Ich erinnere an die von einigen Autoren angenommene Communication zwischen äusseren (Liquor-) und inneren (Lymph-) Perivasculärscheiden, die so eng sein sollen, dass

Formelemente nicht übertreten können. Auf diesen Wegen könnte allerdings der Abfluss des Liquors ungezwungen erklärt werden, ohne dass die Eigenart des Liquors darunter zu leiden braucht, wenn wir einen Austausch nur in einer Richtung uns denken. Schliesslich ist die Annahme eines Abflusses längs der Nervenlymphscheiden durchaus discutabel.

Die nächste Frage, die Frage nach den Bewegungen des Liquors, ist für unser Thema von sehr weitgehender Bedeutung. Denn von der Intensität und Schnelligkeit der Bewegungen wird die Art der Verteilung eingeführter Medicamente abhängen und von dieser wiederum die Promptheit und Stärke ihrer Wirkungen. In ein stagnierendes Medium deponierte Stoffe sind, um allerorts hinzugelangen, auf Lösung und Diffusion angewiesen, während durch Bewegung die wirksamen Bestandteile schneller und in höherer Concentration an die anzugreifenden Punkte geführt werden. In Würdigung dieser Tatsache finden sich in der Literatur einige sorgfältige Arbeiten über diese Frage. Trotzdem ist eine einheitliche Auffassung leider auch hierin nicht erreicht. Wir müssen zwischen den passiven, durch Lageveränderungen und Erschütterungen des Gesamtkörpers hervorgerufenen Bewegungen und den auch in der Ruhelage statthabenden Circulationen unterscheiden. Letztere, nahm man früher an, wären sehr lebhaft. Demgegenüber neigen heute Autoren zur Annahme, dass ein Strom überhaupt nicht existiere. Die Räume, in denen sich die Cerebrospinalflüssigkeit befindet, ständen zwar alle in Verbindung, in ihnen jedoch stagniere der Liquor. (Levandowski 8.) Der Franzose Jean Camus (3) glaubt desgleichen eine eigentliche Circulation ablehnen zu müssen. Es bestände nur eine hin- und herpendelnde Bewegung (va et vien), synchron mit der Atmung. Dann müssten

alle eingeführten Medicamente sich lediglich langsam durch Diffusionen verbreiten. Ehe diese vollendet ist, muss aber die Resorption der Stoffe (worüber später genaueres), teilweise wenigstens, schon geschehen sein, so dass die Concentration an den Stellen der Wirksamkeit eine äusserst geringe wäre. Bonhöffer (8) meint, dass ein Fehlen jeglicher Circulation in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen Fischer's stände, der in verschiedenen Rückenmarkshöhen verschiedenen Lymphocytengehalt des Liquors fand. Andererseits spräche die schnelle Ausbreitung des Ventrikel- oder Meningealblutes im Liquor bei Hirnverletzung für eine Strömung vom Hirn zum Rückenmark. (Bonhöffer, Henneberg). Von vollständigem Fehlen einer activen Bewegung kann man meiner Meinung nach überhaupt nur mit einer gewissen reservatio mentalis sprechen. Denn da doch eine Bildungs- und eine Abflussstätte des Liquors notwendig vorhanden ist, so muss naturgemäss eine wenn auch sehr langsame Bewegung von ersterer zu letzterer stattfinden. Auf diese Tatsache finde ich nirgends einen Hinweis, wie ich glaube, in der stillschweigenden Annahme ihrer Selbstverständlichkeit. Auch kann diese peripherwärts gerichtete Bewegung unseren therapeutischen Zwecken wenig dienen, da sie das Medicament von dem erwünschten Ziele geradezu wegführt. Andererseits ist vielleicht ihre Bedeutung eine nicht gar zu geringe, da die Geschwindigkeit, mit der der Liquor sich erzeugt, nach traumatischen oder experimentellen Verlusten z. B. sehr gross sein kann. Auch spricht nichts gegen die Annahme, dass unter Umständen ohne Trauma, etwa bei geistiger Arbeit, der Abfluss und Ersatz des Liquors ein recht reger ist, so dass vielleicht die Strömung nicht so minimal bleibt. Es könnte dann — die kleine hypothetische Abschweifung sei mir erlaubt — das Blut evtl. so mit Liquor überladen werden, dass auf dem

Wege des Kreislaufs die Stoffwechselprodukte des Gehirns zu diesem zurückgelangten und so die geistige Ermüdung producierten. Durch intravenöse Injektion von Liquor Ermüdeter liesse sich dies beweisen.

Doch wie steht es, hiervon abgesehen, mit der Annahme Fischer's, Levandowski's u. s. w., es fehle jede active Bewegung? Da sei zunächst auf die ganz vorzüglichen Arbeiten Klose's und Vogt's hingewiesen (10), die diese Frage auf dem Wege sehr exacter und mühevoller Tierexperimente zu lösen versuchen. Sie kommen zu der Ansicht, dass fremdartige Stoffe sich im Subarachnoidalraum schneller verbreiten, als es durch blosse Diffusion geschehen könnte. Es muss also noch ein anderes Moment mitwirken. Das kann nur active Strömung sein. So verbreiten sich z. B. lumbal injicierte Anästhetika spätestens innerhalb einer halben Stunde im ganzen Liquorraume, wobei deren specifisches Gewicht und die Körperlagerung nur von secundärer Bedeutung zu sein scheint. (Von Krönig und Gauss (12) bestritten.) Diesen Ausführungen schliesst sich Rehn in Frankfurt an. Er führt als Beweis einer Strömung den Fall eines Offiziers an, bei dem 14 Tage nach einer Stirnläsion (Vorderhorn des l. Seitenventrikels) im Lumbalteil des Duralsackes Hirnbröckel nachgewiesen werden konnten.

Ziegler fand 10 Sekunden nach einer intraliquoren Injektion positive Farbreaktionen in der vena fascialis posterior, und erst $^1/_2$ Stunde später in den Lymphbahnen, so dass er zu der Annahme kommt, es fände direkte Liquorströmung zu den Sinus der Dura mater statt. Viel mehr als die bisher citierten Tatsachen scheint mir jedoch für eine Strömung der Umstand zu sprechen, dass unangenehme Reizungen der medulla oblongata nach tiefen Injektionen (etwa von Anästhetika) bisweilen so sehr schnell eintreten, trotz aufrechter Körperlage und trotz relativer specifischer Schwere

der Injekta. Nun fragt es sich, ob und auf welche Weise aktive Bewegungen im Liquor überhaupt möglich sind. Haben wir irgend welche anatomische oder physiologische Handhabung für ihre Erklärung? Die Antwort lautet: Ja. Der Liquor zeigt grössere respiratorische und kleinere pulsatorische Druckschwankung. Der Druck steigt synchron mit der Exspiration, sinkt bei der Inspiration. Bei krampfhaften Husten z. B. steigt er maximal. Es scheint also die Füllung des Venensystems hierbei eine Rolle zu spielen. Wir denken uns den Vorgang etwa so: Der Epiduralsack ist nicht (wie Grashey will) ein starres Gefäss, sondern durch bei Körpertemperatur flüssiges Fett ausgefüllt, (Merkel) und vor allem durch ziemlich compendiöse klappenlose Venenstränge, die wiederum durch Querzüge miteinander verbunden sind. Diese werden je nach ihrem respiratorisch bedingten Füllungszustande die Gesamtmasse des Liquors nach den Ventrikeln zu verdrängen, oder ihr nach unten zu Spielraum lassen können. So entsteht ein Hin- und Herpendeln der Flüssigkeit. (Das Va et vien Camus.) Nun befindet sich nach Key und Retzius (9) im vorderen Spatium des Liquorraumes, in Höhe der zweiten Zacke des Ligamentum denticulatum, eine bindegewebige Segelklappe, deren freie Ränder nach unten zu gerichtet sind. Gemäss der Respiration kann demnach im vorderen Teile des Duralsackes die Flüssigkeit sich nach unten zu bewegen, wird aber bei der Rückströmung durch Schluss der Key-Retziusklappe aufgehalten und muss nach unten hin ausweichen, wo sie dann freie Passage zu den Ventrikeln hat. Bei der Inspiration wird Liquor im vorderen Spatium aus dem Gehirne angesaugt, bei Exspiration schliesst sich die Klappe und im hinteren Spatium strömt der Liquor nach dem Gehirne zurück. So rückt er im Raume vor dem Rückenmarke allmählich herab, im hinteren Raume hinauf. Die Geschwindig-

keit dieser Bewegung hängt selbstverständlich von der Frequenz und Tiefe der Atmung ab. Wie rasch sie ist, wissen wir noch nicht. Eine derartige Strömung ist gut geeignet, die schnelle Verteilung lumbal injicierter Medicamente zu begünstigen, nicht allein durch das Aufwärtsrücken der Säule, sondern auch durch die kleinen Wirbelbewegungen, die beim Schluss der Key-Retziusklappe durch das Ausweichen des Wassers in sagittaler Richtung von vorne nach hinten entstehen müssen. Weiter lernen wir für unsere Zwecke daraus, dass wir die Verteilung des Injektums durch tiefe und frequente Respiration des Patienten beschleunigen können. Anderseits haben wir dadurch auch die Möglichkeit in der Hand, einer zu schnellen Ausbreitung des Mittels vorzubeugen, indem wir etwa 10—15 Minuten nach dem Eingriffe den Pat. auffordern, möglichst langsam zu atmen. Ich muss allerdings zugeben, dass diese Dinge bis zu einer experimentellen Prüfung nur Hypothesen und nur anregungsweise von mir entwickelt sind.

Weit sicherere Aussichten, auf die Verteilung des Medicaments im Duralsack Einfluss zu gewinnen, haben wir durch die passiven Bewegungen, denen das Cerebrospinal-Wasser bei Lageveränderung des Körpers unterworfen ist. Dass dies der Fall ist, erscheint mir unzweifelhaft, trotzdem es auch hier nicht an Gegnern fehlt. Grashey z. B. (9) meint, dass die Beckenhochlagerung eine Verschiebung im Liquor nicht erzeuge. Nach ihm ist der Duralsack des Wirbelkanals innen wie aussen von gleichem Drucke beeinflusst, also entspannt. Wenn wir als Höhe des Gehirns 13 und des Rückenmarkes 60 cm annähmen, so herrsche im Schädel ein Druck, der einer Wassersäule von 13 cm gleichkommt. Das foramen occipitale magnum stelle eine Art Nullpunkt dar, unterhalb dessen kein Druck mehr vom Liquor ausgeübt werde, da der Duralsack entspannt

sei. Bei Hochlagerung des Beckens wäre der Druck am Scheitel 13+60=73 cm, im Wirbelkanal wiederum überall gleich. Wenn dies den Tatsachen entspräche, müsste ein eingesetztes Steigrohr bis zur Höhe des foramen occipitale steigen. Es steigt jedoch nicht so hoch (Propping), sondern der Duralsack entspricht etwa einem mit Wasser beschwerten Gummifingerlinge, der nach unten zu der Schwere nachgebend sich ausbuchtet, wodurch der Nullpunkt unterhalb des Randes verlegt wird. Der Epiduralraum übt dabei den Atmosphärendruck aus, da das Ligamentum atlanto-occipitale dehnungsfähig ist und auch Communicationen durch die foramina intervertebralia bestehen. Der Epiduralsack ist also (siehe oben) kein starres Gefäss, sondern mit flüssigem Fett und grossen Venen erfüllt. Letztere werden bei Vertikalstellung dem nach unten zu grösserem Drucke, gemäss ihrer aktiven Widerstandsfähigkeit, grösseren Widerstand entgegensetzen. Der epidurale Raum wird also nicht durch die erweiterten Gefässe ausgefüllt, so dass die Flüssigkeit im Duralraume (wie beim Gummibeutel) nach unten sackt, indem sie das flüssige Fett verdrängt und die foramina intervertebralia etwas hervorbuchtet. Der obere Flüssigkeitsspiegel soll nach Krönig und Gauss (12) bei sitzender Stellung im oberen Teile der Brustwirbelsäule liegen, bei Horizontallage fliesse das Wasser entsprechend der Schwere nach dem Cerebrum zu. Eine Verschiebung des Liquors kann also statthaben und wird durch jede Lageveränderung des Körpers erzeugt. Das bestätigt auch der Leichenversuch, der bei Katzenbuckelhaltung und bei herabhängenden Beinen eine Ansammlung des Liquors in den unteren Partien zeigt, wobei die cauda equina nach vorne rückt. Irrig ist wohl Krönig's und Gauss' Ansicht, dass oberhalb des Manometer-Nullpunktes überhaupt kein Liquor vorhanden sei, so dass

dadurch der Ausbreitung des Medicamentes eine absolute Grenze gesetzt sei. Das Steigrohr zeigt uns nur den Drucknullpunkt, über dem jedoch noch Liquor steht; nur hat dieser negativen Druck. Hätten die Autoren recht, so müsste ja im Stehen und Sitzen der obere Teil der Medulla dauernd von der physiologisch wichtigen (siehe oben) Flüssigkeit entblösst sein.

Weit weniger wirken die Erschütterungen des Körpers auf die Liquorverteilung ein. Hier kommt nur eine Verteilung und Abschwächnng der äusseren Kraft zur Geltung. Haben wir also ein Interesse an der schnellen Ausbreitung einer lumbalen Injektion, so müssen wir den Kranken Bewegungen, etwa Rumpfbeugen und Strecken, ausführen lassen. Ich brauche kaum zu betonen, wie gefährlich das für die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata werden kann. Anderseits kann nur auf diese Weise eine wirksame Concentration in den höheren Rückenmarksschichten und im Gehirn erreicht werden. Geübt ist die Methode bisher noch nicht. Ich bin aber fest überzeugt, dass bei vorsichtig vorwärts gehenden Versuchen sich herausstellen wird, dass die Furcht vor Läsion des Atemcentrums u. s. w. bedeutend grösser ist als notwendig. Hätte man nicht auch vor Quinke jeden Mediciner perhorresciert, der „ins Rückenmark stechen“ wollte? Natürlich müssten sorgfältige Tierexperimente vorausgehen. Doch, was wir später von intralumbaler Injektion, vornehmlich des Neosalvarsans, werden berichten können, legte die Unschädlichkeit unseres Vorschlages sehr nahe.

Das nächste Kapitel, das von der Permeabilität der Meningen, d. h. von dem Austausch der Stoffe zwischen Blut und Liquor handelt, soll uns eine principiell wichtige Frage entscheiden. Ist denn die direkte Einführung medicamentöser Stoffe in den Duralsack überhaupt erforderlich, genügt nicht vielmehr die intra-

venöse Injektion? Tritt Salvarsan u. s. w. nicht auch aus dem Blutserum in therapeutisch genügender Menge in den Liquor über? Die zur Entscheidung dieser Frage angestellten Experimente und Untersuchungen sind zahlreich, und ihre Resultate glücklicherweise einheitlich. Alle Autoren bezeugen die ungleich stärkere Wirkung der intralumbalen gegenüber der intravenösen, subcutanen oder oralen Einverleibung differenter Mittel. Ja, eine grosse Reihe von Medicamenten, zu denen gerade die für uns wichtigen gehören, scheint unter normalen Verhältnissen überhaupt nicht aus dem Blutserum in die Arachnoidalräume übertreten zu können, während ihnen umgekehrt der Weg aus dem Liquor ins Blut frei steht. Die Meningen erweisen sich als eine Art Sicherheitsventil, das fremde Stoffe leicht heraus, aber schwer herein lässt. Levandowski (1) z. B. stellt experimentell fest, dass intralumbal injiciertes Natriumferrocyanatum in Dosen von wenigen Centigrammen beim Kaninchen Krampfzustände auslöst, während 600 Centigramm intravenös nur etwas erhöhte Erregung machen. Abgebundene, doch durchblutete Teile des Rückenmarks werden bei intralumbaler Injektion von der Wirkung nicht berührt, wodurch der Beweis erbracht ist, dass die Uebertragung nicht auf dem Blutwege geschieht. Die Wirkung ist anders, rein cellulär, denn selbst concentrierte Lösungen haben auf periphere Nerven keinen Einfluss. Dadurch ist der wichtige Beweis erbracht, dass der Liquor imstande ist, eingeführte Stoffe direkt zu den Nervenzellen zu führen. Die Parallelversuche Levandowski's bestätigen das Gesagte. Z. B. hat bei einem Hammel von 25 kg 0,6 mg Strychnin subcutan keine, intradural eine starke Wirkung u. s. f. Es sollen etwa $^{9}/_{10}$ des subcutan beigebrachten Strychnins für das Centralnervensystem verloren gehen. Anderseits scheiden sich die in die

Cerebrospinalhöhle gebrachten Stoffe schnell aus. In 15—35 Minuten sind sie völlig ins Blut übergetreten. Wir schliessen: 1) die Wände der Meningealcapillaren sind für manche Stoffe peripherwärts durchlässig, centralwärts undurchlässig. 2) Die Wirksamkeit der Stoffe ist bei direkter Application ungleich stärker als bei intravenöser. Levandowski z. B. meint, dass 0,06 gr Salversan intralumbal in seiner Wirkung auf das Centralnervensystem etwa 10 gr intravenös gegebenem Salvarsan entspräche, so dass man selbst bei einer Concentration von 1 zu 10 000 bei direkter Application auf therapeutische Wirksamkeit rechnen dürfe. Zu ähnlichen Resultaten gelangt Ath. Sicard (6) durch seine weitaus zahlreicheren Versuche, von denen nur das Wichtigste berichtet werden kann. Der Autor stellt fest, dass subcutan oder oral gegebenes Jodkali auch bei hohen Dosen nicht im Liquor cerebrospinalis erscheint, während es im Ascites, in der Pleura, im Schweisse u. s. w. leicht nachgewiesen werden kann. Ebenso verhalten sich Agglutinine selbst bei hoher Serumwertigkeit. Pathologische Blutkeime können zwar in den Liquor wandern, doch ist ihr Weg so compliciert, dass der Uebertritt nur selten erfolgt. Ich erinnere dabei an die doppelte Umscheidung der Meningealgefässe. Nach Sicard nun müssen die Bazillen von der Blutbahn (wahrscheinlich mit emigrierenden Leucocyten) zunächst nach Scheide I, dann nach II wandern, um den Duralsack zu erreichen. Also auch für sie ist eine relative Impermeabilität der Häute vorhanden, was ja durch die Seltenheit meningealer Infektionen vollauf bestätigt wird. Luigi Conzetti (22), der sich speziell dieser Frage gewidmet hat, berichtet das Gleiche.

Einmal eingetretene Keime finden allerdings einen bequemen Nährboden im Liquor, der, wie wir gesehen

haben, auch ihre Verteilung begünstigt, ja sogar den wesentlichsten Faktor ihrer Verbreitung darstellt.

Den umgekehrten Weg aus dem Duralsack ins Blut und von dort in den Urin dagegen finden Stoffe leicht, und zwar mit Hilfe teils der Osmose, teils der langsameren epithelialen Reaktion und der Diapedese von Leucocyten. Diese Resorption geht relativ schnell vor sich, so dass bei langsamer Verteilung (etwa lediglich durch Diffusion) die Concentration an höher gelegenen Centren unwirksam sein müsste, ein Umstand, der wiederum für das Vorhandensein einer Liquorströmung spricht.

Eine Reihe von Substanzen passieren jedoch auch centralwärts. Hierbei scheint ihre Lipoidlöslichkeit eine Rolle zu spielen. So haben Schottmüller und Stumm beim Alkoholiker $C \cdot {}_2 \cdot H_5OH$. im Liquor nachgewiesen, Sicard Chloroform, Grünberger, Soaques, und Aynand Aceton im Coma diabeticum, Anglada Urate bei schweren Nephritikern. Aber die Zahl der Stoffe, denen die Meningen den Weg aus dem Kreislauf in den Duralsack versperren, ist weitaus grösser. Von Jaksch (15) stellt fest, dass Quecksilber, Jod und salicylsaure Salze cutan, subcutan oder per os einverleibt, nicht in die Cerebrospinalflüssigkeit übergehen. In zwei Fällen von Tabes z. B. wurden während drei Wochen 20 gr Hg. geschmiert, ohne dass auch nur eine Spur im Lumbalpunktat nachgewiesen werden konnte (Fürbringer). Jod sucht man nach stomachaler Applikation von 9—60 gr Jod-Natrium vergebens im Liquor, während es im Harn, Schweiss u. s. w. prompt erscheint. Ein Epileptiker, der 3,0 gr Natrium salicylicum nahm, zeigte nichts davon im Punktat. Ebenso verhält sich das Methylenblau. Den Einwand, es bilde sich eine Leuco-Verbindung (Ehrlich), hält Fränkel (8) für unerheblich, da auch Karmin keine Färbung im Liquor verursache. Zu bestätigenden Resultaten ge-

langen Redlich, Pötzel und Hess (16), ferner Widal, Sicard, Léri, Levandowski, Kopke, Maggelhaes und vor allem Rothky in einer eingehenden Arbeit (14). Cavazzani (17) allerdings will nach experimentellen hohen Dosen bei sehr langer Applikation Spuren von Jod im Liquor nachgewiesen haben. Doch glaube ich, dass hier bereits eine Schädigung der Meningen ursächlich gewirkt hat. Entzündete Rückenmarkshäute unterliegen anderen Gesetzen. Bei luetischer und acuter tuberculöser Meningitis findet man Jod, aber auch nur in sehr geringer Menge. (Guinod, Léri, Carrière, Orefici Cruchet.) Brom geht, obwohl nicht lipoidlöslich, nach längerer Zuführung auch beim Gesunden in den Liquor über, da es das Natrium substituiert. Urotropin hat den Ruf, am leichtesten in den Duralraum zu gelangen. (Hald) Kafka (18) bestätigt die aufgeführten Tatsachen und citiert insbesondere Lanoy und Leroux, die bei genauer electrolytischer Untersuchung Hg. auch nach intensivster Kalomel-Behandlung vermissen. Antikörper gehen normal nicht in den Liquor über, bei Tabikern und Paralytikern aber waren nach Weil und Kafka (19) Normalhaemolysine und Agglutinine in 24 untersuchten Fällen zu finden. Die Permeabilität der Meningen ist bei Tabes und Paralyse also erhöht. Das Gleiche stellen Brissand und Brécy (20) für die luetische Meningitis fest. Auch Reizzustände nach Einspritzungen erhöhen die Permeabilität. Diese Tatsachen will Sicard (23) therapeutisch ausnützen. Er meint, man müsse durch Injektionen von 1—2 mg Hg cyanatum einen Reiz auf die Meningen ausüben und dadurch ihre Durchlässigkeit erhöhen. Dann sei mit einer energischen intravenösen oder intramusculären Salvarsankur zu beginnen.

Zum Schlusse die wichtige Frage: Wie verhält sich Salvarsan? Nach Ansicht der Autoren geht es nicht in den Liquor über. Die Vertrauen erweckenden

Forschungen Sicard's und Bloch's (21) stellen folgendes fest. Bei 10 Untersuchungen, die 1—1½ Stunden nach intravenöser Injektion von 0,4 bis 0,5 Salvarsan mit dem Marsch'schen Apparat stattfanden, waren 3 positiv, und zwar wurden in 5 ccm Liquor 2—3 Hunderstel mg gefunden. Nach subcutaner und muscu-lärer Injektion waren die Resultate stets negativ. Einen Tag nach der Operation war nie Arsen nachzuweisen. Es steht mithin fest, dass der Uebertritt des Salvarsans in den Liquor im allgemeinen wohl nicht statt hat. Die drei positiven Fälle dürfen nicht ganz intakte Meningen gehabt haben. Ob der Grund für das Nicht-eindringen der Stoffe in einer elektiven Tätigkeit der Meningealgefässe oder in einer osmotischen Spannung zwischen Gewebe und Liquor (Fränkel) oder sonst wo zu suchen ist, bleibe dahin gestellt. Somit kommen wir zu folgenden Schlüssen.

1. Medicamente, die cutan, subcutan, intravenös oder per os verabreicht sind, erscheinen grösstenteils nicht im Liquor, insbesondere nicht Hg, Jod und Salvarsan.

2. Bei Reiz- oder Entzündungszuständen der Meningen ist ein Uebertreten der Stoffe möglich.

3. Intralumbal injicierte Stoffe wirken in ungleich stärkerem Masse (1 zu 10 000 !) und weit schneller auf das Centralnervensystem als bei anderer Appli-cation, soweit letztere überhaupt einen Effekt erzielt.

4. Ein Gift, das vom Blut aus wirkt, wirkt sicher auch vom Liquor aus.

5. Es gibt Gifte, die nur vom Liquor aus wirken.

Welche Bedeutung haben diese Schlüsse nun für unser engeres Thema? Sie zeigen, wie aussichtsreich eine lumbale Einführung des Salvarsans, rein theoretisch betrachtet, ist. Natürlich hat allein die Praxis zu ent-scheiden, aber sie bedarf zum systematischen Ausbau gewisser theoretischer Grundlagen, die in diesem Falle

reichlich vorhanden sind. Das Centralnervensystem ist für viele Stoffe aus dem Blute schwer zu erreichen. Dass sie im Liquor nicht erscheinen, schliesst zwar nicht ihre Wirksamkeit auf die nervöse Substanz aus; aber wir haben ja vor allem gesehen, dass sie bei direkter Einführung ungleich stärker wirken. Wenn sich nun Erkrankungen im Gehirn und Rückenmark der bisherigen Therapie gegenüber refractär gezeigt haben und dazu noch einer Therapie, die bei analogen Erkrankungen im übrigen Körper so Vorzügliches leistet, so liegt es doch gewiss nahe, den Grund hierfür lediglich in der Sonderstellung des Systems zu suchen und in der dadurch bedingten schweren Erreichbarkeit für unsere Medicamente. Der Contakt mit der Nervensubstanz kann das luetische Virus nicht so durchgreifend ändern, dass hierin die Unwirksamkeit der klassischen Therapie zu suchen wäre. Wenn auch die Verschiedenheit im histologischen Bau der Organe das pathologisch-anatomische Bild variiert, so bleibt die Lues doch schliesslich stets, was sie ist, und es gibt nur einen Grund für die mangelnde Wirksamkeit des Salvarsans: Der Herd wird nicht in genügender Concentration vom Therapeuticum erreicht. Die direkte Einführung des Salvarsans erhöht die Wirksamkeit nach Levandowski's Schätzung um das Zehntausendfache. Was ist da logischer als der Versuch, auf diese Weise das Centralnervensystem zu sterilisieren! Nur ein wichtiges Glied fehlt uns noch in der Kette unserer Beweisführung: Schaden wir durch die Einführung des Salvarsans auch nicht? Ich antworte mit einem glatten „Nein", und will zum Beweise zunächst im allgemeinen über die Toxicität lumbal injicierter Stoffe sprechen, um mich zum Schlusse spez. dem Salvarsan zuzuwenden, dem „Märchen von seiner Neurotropie".

Der Pharmacologe Lewin nennt den subduralen Weg unnatürlich und deshalb gefährlich. Gewiss,

jeder Eingriff stellt etwas Unphysiologisches dar, auch ist das Vorhandensein einer gewissen Gefahr nicht zu leugnen; doch ist sie eben so gering, ja geringer als bei der intravenösen Application, und es liegt in der Hand des verständigen Arztes, Unglücksfälle zu vermeiden. Tierexperimente, wie Erfahrungen am Menschen, beweisen das in gleicher Weise. Nur muss eine berufene Hand manipulieren, und die Indicationen müssen lege artis erwogen sein. Als Ort der Wahl ist die Lumbalgegend zwischen den leicht zu tastenden Wirbeln II und III oder III und IV anzusehen. Hier ist der Duralraum leicht zu erreichen, da er der Oberfläche relativ nahe liegt, und eine Verletzung von Nervensubstanz fast ausgeschlossen, da Leichenversuche gezeigt haben, dass beim Sitzen oder Stehen die cauda weit nach vorne rückt, um dem sich nach unten sackenden Liquor auszuweichen. Auch sind hier die Chancen für gute Verteilung der Medicamente die besten. Der Abfluss des Liquors ist lebhaft. Versuche mit anderen Localisationen sind alle gescheitert. Am Schädel ist der Eingriff zu gross, und die lebenswichtigen Centren sind zu sehr gefährdet. Ausserdem ist die Dura des Gehirns fibrös und gespannt, so dass sich der Schluss des Punktionskanals schwer vollzieht. Für das Altlas-Occiput-Spatium gilt ungefähr dasselbe. Dorsal sind Blutungen und Markverletzungen häufig. Schliesslich ist selbst der Einstich in den Ependymkanal erwogen worden, der durch die medullare Substanz führen würde. Seine Unbrauchbarkeit steht ausser Discussion.

Dass das Centralnervensystem die intralumbale Einführung von Giften verträgt, ist ja allgemein durch die glänzenden Erfolge der Bier'schen Lumbalanästhesie bekannt. Wenn so differente Stoffe wie Cocain, Novocain, Adrenalin u. s. w. keinen Schaden anrichten, sollte man das Gleiche doch ohne weiteres auch von

Salvarsan annehmen können, dessen Maximaldosis viel höher ist. Wissenschaftlich exacte Versuche über die Veränderungen in der Nervensubstanz bei Applikation differenter Mittel existieren von Spielmeyer (40) und Ath. Sicard (16). Letzterer berechnet beispielsweise nach zahlreichen sehr eingehenden und sorgfältigen Tierexperimenten die tödliche Dosis von Morphium für den Hund pro kg Körpergewicht wie folgt:

Weg	tödliche Dosis pro kg
subcutan	0,03
intravenös	0,02
ins Gehirn	0,001
lumbal	0,005

Demnach wäre — vorausgesetzt, dass für die toxische Grenze ungefähr dasselbe gilt wie für die letale — ohne Schaden ca. der vierte Teil der intravenös zulässigen Menge des Giftes intralumbal injicierbar.

Das Gehirn soll nach Klose und Vogt (10) Substanzen, Cerebroside genannt, enthalten, die Toxine binden können. Von diesen Stoffen, die sich vornehmlich in der weissen Substanz befinden, ist Cerebrom der wichtigste. Bei dieser Bindung treten aber gewisse Zellveränderungen auf, die jedoch — und das ist für uns von einschneidender Wichtigkeit — absolut reparabel sind. Abgesehen von der Einstichstelle, die durch mechanische Zerstörung grössere Veränderungen erleidet, sieht man bei toxischen Dosen drei Tage bis eine Woche nach der Injektion Chromolyse zahlreicher Zellen, ferner Zellblähung mit Achromatose. Sensible und Spinalganglienzellen sind davon im allgemeinen weniger betroffen als die motorischen. Ausserdem zeigt die March'sche Osmiummethode Oberflächendegeneration einzelner Fasern in der ganzen Peripherie des Rückenmarks und Vermehrung der Trabantenzellen. Bei therapeutischer Application sind die Veränderungen noch weit geringer und viel schneller vorübergehend.

Es tritt bei einzelnen Zellen diffuse Tinktion, Kerngranulation, einfacher Zerfall, ein Schwächerwerden der Färbung, unbedeutende Zellquellung, evtl. auch Kernquellung auf. Diese letzteren Veränderungen sind nach ca. 2 Stunden am deutlichsten. Nach 6 Stunden ist schon eine Besserung da, und nach 12—24 Stunden ist eine Restitutio ad integrum bereits eingetreten. Bleibende klinische Veränderungen resultierten in keinem Falle. Zu gleichen Resultaten gelangt Spielmeyer (40). Wossidlo zieht daraus den Schluss, dass die pathologisch-anatomischen Veränderungen in keiner Weise eine Contraindication für intralumbale Medication bilden. Die Zellläsionen kommen durch direkte Contaktwirkung zustande und sind nicht etwa secundär durch Schädigung der Nervenbahnen bedingt, obwohl die Präparate grosse Aehnlichkeit mit secundären Läsionen zeigen.

Während dauernde klinische Veränderungen bei vorsichtiger Application von Giften demnach überhaupt nicht vorhanden sind, erweisen sich etwaige momentane klinische Zufälle als absolut harmlos. Die von mir gelesene Literatur — ich habe nur die wichtigsten Arbeiten im Verzeichnis erwähnt — umfasst ca. 25 000 Fälle von intralumbalen Injektionen (24—30). Das Hauptkontingent stellen dabei die Anästhetiker, doch sind auch Einspritzungen von Tetanusantiserum, Collargol, Sublimat, Magnesiumsulfat u. s. w. u. s. w. darunter enthalten. Unter allen diesen Berichten findet sich kein Fall, der bei vorsichtiger Indicationsstellung und bei verständiger Dosierung auch nur die geringste Schädigung gezeitigt hätte. Häufig treten allerdings Kopfschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen auf. Diese Symptome sind durchaus passagère und können leicht durch Pyramidon, Ruhelage, Tieflage des Kopfes und ähnliche Mittel bekämpft werden.

Salvarsan verhält sich, was seine intralumbale Unschädlichkeit betrifft, nicht anders als andere Gifte. Seine behauptete Neurotropie ist in Wirklichkeit durchaus nicht vorhanden. Wenn scheinbare nervöse Schädigungen nach Salvarsaninjektion aufgetreten sind, so ist das darauf zurückzuführen, dass die latenten spezifischen Herde mobilisiert worden sind und dass dadurch dann ein Wieder-wirksam-werden des Virus resultiert.

Das grosse Verdienst, als Erster therapeutische Injektion in dem Rückenmarkskanal mit Salvarsan gemacht zu haben, gebührt meinem hochverehrten Lehrer Herrn Sanitätsrat Professor Dr. Wilhelm Wechselmann, Berlin (32), (42), (43). Ihm haben sich Marinesko (38), Swift und Ellis (39), Leredde (31), Ravaut (35 - 37), Marie und Levaditi und viele andere mehr angeschlossen. Ueber die therapeutischen Erfolge zu sprechen, geht über mein Thema hinaus; nur so viel sei hier gesagt, dass sie mit geringen Ausnahmen (Marinesko) gute zu nennen sind. Die angegebene Literatur wird jeden, der näheres wissen will, darüber orientieren. Hier ist für uns nur von Interesse, zu konstatieren, dass Schädigungen des Centralnervensystems durch intralumbale Salvarsaninjektion nicht stattfinden. Selbst Marinesko, der therapeutische Resultate negiert, hat an unangenehmen Zufällen nur Kopfschmerzen, Temperatursteigerung, Brechreiz, vorübergehende Beinkrämpfe und Blasenstörungen feststellen können. Er spritzt in 4 ccm Lösung 5 mg. Marie und Levaditi sind ohne Schaden bis 4 ctg. gegangen. Ravaut spritzt sehr concentrierte Lösungen, und zwar 6%, so dass jeder Tropfen ein mg Salvarsan enthält. 3—12 mg werden davon gegeben. Er führt die Misserfolge anderer auf die zu grosse Menge Wasser zurück. Diese Methode erscheint mir par exellence geeignet, das Nichtvorhandensein einer Neu-

rotropie des Salvarsans zu beweisen. Im übrigen verweise ich auf die Wechselmann'schen Publikationen (32) (42) (43).

Wir gelangen zu folgenden Schlüssen:

1. Der Liquor cerebrospinalis ist ein spezifisches Produkt des Gehirns und Rückenmarks, erzeugt durch die Tätigkeit der Zellen.

2. Bewegungen im Liquor finden statt, und zwar

a) passive Bewegungen bei jeder Lageveränderung des Körpers,

b) eine Art aktiver Strömung, verursacht durch respiratorische Druckschwankung im Venensystem. Eine in der Höhe der zweiten Zacke des Ligamentum denticulatum im vorderen Spatium des Liquorraumes gelegene bindegewebige Segelklappe, deren freie Ränder nach unten zu gerichtet sind, reguliert die Strömung durch rhythmischen Schluss.

3. Physiologisch dient der Liquor hauptsächlich als mechanischer Schutz der Nervenmassen und als ein der Erhaltung der Erregbarkeit der Zellen günstiges Medium.

4. Der Abfluss des Liquors findet statt durch die Communicationsbahn zwischen äusseren (Liquor-) und inneren (Lymph-) Perivasculärscheiden der Meningealgefässe durch die Nervenlymphscheiden der austretenden Nervenbündel.

5. Die Wände der Meningealcapillaren (und damit die Meningen) sind für manche Stoffe peripherwärts durchlässig, centralwärts undurchlässig.

6. Bei Reiz oder Entzündungszuständen der Meningen ist ein Uebertreten der Stoffe möglich.

7. Zu den bei subcutaner, cutaner, intravenöser oder stomachaler Application nicht im Liquor erscheinenden Stoffen gehören insbesondere Hg, Jod und Salvarsan.

8. Letzteres ist der Grund für die Unwirksamkeit der klassischen Luestherapie gegenüber Erkrankungen des Centralnervensystems.

9. Die Wirksamkeit der Stoffe ist bei direkter Application ungleich stärker, als bei intravenöser.

10. Ein Gift, das vom Blut aus wirkt, wirkt sicher auch vom Liquor aus.

11. Differente Stoffe können bei verständiger Dosierung ohne Schaden in den Duralraum gebracht werden.

12. Letzteres gilt auch für Salvarsan (Neosalvarsan).

Zum Schluss ist es meine angenehme Pflicht, Herrn Sanitätsrat Professor Dr. Wechselmann für liebenswürdige Themastellung und Einführung in die Literatur, sowie Herrn Geh. Medicinalrat Professor Dr. Bonhoeffer für Uebernahme des Referats meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Dr. M. Lewandowski. Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit (Zeitschrift f. klin. Medizin 1900, Bd. 40).
2. Geoghegan. Gehirnasche (Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 1, S. 330).
3. Jean Camus. Toxicität bei intralumbaler Injektion (Le journ. med. franc. 1913, No. 5).
4. Anglada u. Mestrezat. Chemie des Liquor cerebr. (Le journ. med. franc. 1913, No. 5).
5. Spina. Experimentelle Bildung des Liqu. cerebr. (Pflüger's Arch. f. Phys. Bd. 76, S. 204).
6. Ath. Sicard. Die intral. Injektion (These Paris 1899).
7. Binswanger u. Berger. Lymphcirkul. i. d. Grosshirnrinde (Virchow-Archiv 1898, Bd. 152).
8. Levandowski. Psychiatr. Ges. Berl. (Sitzung vom 9. 3. 14).
9. Propping. Mechanik des Liq. cerebr. (Mitteilung aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chirurg. Bd. 19, S. 441).
10. Klose u. Vogt. Zur Spinalanalgesie (Mitteilung aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chirurg. Bd. 19, S. 737).
11. Rehn. Ueber Rückenmarkanästhesie (Mitteil. a. d. Grenzg. der Med. u. Chirurg. Bd. 19, S. 806).
12. Krönig u. Gauss. 1000 Rückenmarkanästhesien.
13. Castaigne. Chronik (Le journ. med. franc. 1913, No. 5).
14. Rothky. Durchlässigk. der Meningen (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75, Heft 5 u. 6).
15. von Jaksch. Klin. Diagnostik (6. Aufl. 07, S. 571).
16. Redlich, Pötzl und Hess. (Zeitschr. f. d. gesamte Neurol. u. Psych. Bd. 2, S. 715.)
17. Cavazani. (Centralbl. f. Phys. 1892, S. 533.)
18. Kafka. (Med. Kl. 1910, S. 63.)
19. Weil u. Kafka. Durchlässigk. d. Meningen (Wiener kl. Wochenschr. 1911, No. 24).
20. Brissaud u. Bresy. Meningitis (Société med. des hospit. 1902, 14. Mai).

21. Sicard u. Bloch. (Soc. de Biol. 1910, 24. Dez.)
22. Luigi Concetti. (Arch. f. Kinderheilk. 1898, Bd. 24.)
23. Sicard. (Le journ. med. franc. 1913, 25. Mai.)
24. Meissner. 600 Lumbalanästh. (Beiträge z. Chir. Bd. 64, S. 62.)
25. Slajmer. (Beitr. z. kl. Chirurg. Bd. 67, S. 1.)
26. Robinson. Intrasp. Injekt. (Journ. of the americ. med. assoc. Bd. 49, No. 6).
27. Goldschwend. 100 Lumbalanästh. (Wiener klinische Wochenschrift 07, Nr. 37).
28. Oelsner. Erfahr. m. d. Lumbalanästh. (Deutsche Zeitschrift f. Chirurg. Bd. 90, S. 557).
29. Tomaschewski. Lumbalanästh. (Russisches Arch. f. chirurg. 06).
30. Papillon u. Esbach. Meningitis u. Collag. (Soc. de Pediatr. 06. Bull. Med. No. 6).
31. Leredde. (Münch. med. Wochenschr. 1914, No. 10.)
32. Wilhelm Wechselmann. (Deutsche med. Wochenschrift 1912, S. 1447.)
33. Jaboulay. Drain d. Subarachn. Raumes. (Lyon med. 98. 15. 5.)
34. Sicard. (Soc. de Biologie 1898. 30. 4.)
35. Ravaut Ueber nerv. Syphilis (Anal. de Med. 1914. 1. 1.)
36. Widal u. Ravaut. (Soc. de Biol. 1900. 13. 6.)
37. Widal, Ravaut, Sicard. (Soc. med. des Hospit. 1901. 11. 1.) Zu 35–37 die zahlr. i. d. Arbeiten cit. Literatur.
38. Marinesko. (Zeitschr. f. Phys. u. Dietät. Therapie. 1913, April.)
39. Swift u. Elley. (Münchener med. Wochenschr. 1913, 9. u. 16. September.)
40. Spielmeyer. (Münch. med. Wochenschr. 1908, No. 31.)
41. Jakob. (Klin. Erfahr. über Duralinfusionen. Deutsche med. Wochenschr. 1900, 18. 1.)
42. W. Wechselmann. Die Behandlung der Syphil. mit Dioxydiamidoarsenobenzol, Bd. 1 u. 2.
43. Wechselmann. (Berl. klin. Wochenschr. 1914, No. 18.)

Lebenslauf.

Ich, Edgar Brann, jüdischer Religion, bin geboren als dritter Sohn des Elementarlehrers Gustav Brann und seiner Frau Therese, geb. Borchardt, zu Deutsch-Krone in Westpreussen am 5. Oktober 1888.

April 1908, nach Absolvierung des Gymnasiums meiner Heimatstadt, bezog ich die Universität in Königsberg i. Pr., wo ich im Sommerhalbjahr 1909 meiner halbjährigen Militärpflicht genügte und im September 1910 mein Physikum bestand. April 1911 zog ich nach Freiburg i. B., wo ich am 2. Mai 1913 mein Staatsexamen bestand.

Die ersten 5 Monate meines praktischen Jahres war ich an der Universitäts-Klinik (innere Abteilung) in Freiburg i. B. Die übrige Zeit am Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin, und zwar 6 Monate in der dermatologischen, 1 Monat in der orthopädischen Abteilung.

Am 15. Mai 1914 erhielt ich meine Approbation als Arzt.